

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-11-11	접수번호	20210259496
신청구분	자료제출의약품		
신청인(회사명)	(주)마더스제약		
제품명	제로팻정120밀리그램(오르리스타트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	오르리스타트(20200707-209-J-679)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정 중 오르리스타트 120mg		
신청 사항	효능효과	<p>체질량지수(BMI) 30 kg/m² 이상 또는 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증)가 있는 27 kg/m² 이상의 비만환자에 있어 저칼로리 식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만치료 또는 체중 재증가의 위험감소</p>	
	용법용량	<p>○ 성인 이 약의 권장 용량은 지방을 함유하는 식사와 함께 복용하거나 식사 후 1시간 이내에 오르리스타트로서 1회 120 mg, 1일 3회 경구투여한다.</p> <p>환자들은 지방에 의한 열량이 약 30 %인 영양학적으로 균형 잡힌 가벼운 저칼로리 식사를 계속해야 한다. 지방, 탄수화물 및 단백질의 1일 섭취량을 세끼 식사에 골고루 분배하여 섭취해야 한다. 식사를 거르거나 지방이 함유되지 않은 식사를 하는 경우에는 이 약을 복용하지 않을 수 있다.</p> <p>이 약에 의해 몇몇 지용성 비타민 및 베타카로틴의 흡수가 감소될 수 있으므로, 환자들은 적절한 영양섭취를 위하여 지용성 비타민이 들어있는 종합비타민을 복용하는 것이 권장된다. 비타민 보충제는 이 약 투여 최소 2시간 전 또는 취침 시와 같이 이 약 투여 최소 2시간 후에 복용해야 한다.</p> <p>이 약으로서 1회 120 mg, 1일 3회 초과 복용이 효과를 증가시키지는 않는다.</p> <p>분변 중 지방 측정결과에 의하면 이 약의 효과는 약물 복용 24 ~ 48시간 후에 나타난다. 치료를 중단하면 분변 중 지방함량은 대개 48 ~ 72시간 이내에 치료 전 수준으로 환원된다.</p> <p>4년을 초과하는 기간에 대한 이 약의 유효성 및 안전성 평가는 이루어지지 않았다.</p> <p>○간장애 및/또는 신장애 환자, 12세 미만의 소아 및 고령자에 대한 연구는 진행되지 않았다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2022-11-16	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	

	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	-		
국외 허가현황		-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	이지은 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장	
심사부서	(안유) 약효동등성과 (기시) 첨단 의약품 품질심사과	심사담당자	(안유) 신보람 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 (기시) 김현지 주무관, 강나루 연구관, 손경훈 과장	
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

체질량지수(BMI) 30 kg/m^2 이상 또는 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증)가 있는 27 kg/m^2 이상의 비만환자에 있어 저칼로리 식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만치료 또는 체중 재증가의 위험감소

○ 용법·용량

○ 성인

이 약의 권장 용량은 지방을 함유하는 식사와 함께 복용하거나 식사 후 1시간 이내에 오르리 스타트로서 1회 120 mg, 1일 3회 경구투여한다.

환자들은 지방에 의한 열량이 약 30 %인 영양학적으로 균형 잡힌 가벼운 저칼로리 식사를 계속해야 한다. 지방, 탄수화물 및 단백질의 1일 섭취량을 세끼 식사에 골고루 분배하여 섭취해야 한다. 식사를 거르거나 지방이 함유되지 않은 식사를 하는 경우에는 이 약을 복용하지 않을 수 있다.

이 약에 의해 몇몇 지용성 비타민 및 베타카로틴의 흡수가 감소될 수 있으므로, 환자들은 적절한 영양섭취를 위하여 지용성 비타민이 들어있는 종합비타민을 복용하는 것이 권장된다. 비타민 보충제는 이 약 투여 최소 2시간 전 또는 취침 시와 같이 이 약 투여 최소 2시간 후에 복용해야 한다.

이 약으로서 1회 120 mg, 1일 3회 초과 복용이 효과를 증가시키지는 않는다.

분변 중 지방 측정결과에 의하면 이 약의 효과는 약물 복용 24 ~ 48시간 후에 나타난다. 치료를 중단하면 분변 중 지방함량은 대개 48 ~ 72시간 이내에 치료 전 수준으로 환원된다.

4년을 초과하는 기간에 대한 이 약의 유효성 및 안전성 평가는 이루어지지 않았다.

○ 간장애 및/또는 신장애 환자, 12세 미만의 소아 및 고령자에 대한 연구는 진행되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 만성 흡수 불량 증후군 환자 또는 담즙분비정지 환자
- 2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

2. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간 손상 : 이 약을 복용한 환자에서 드물게 간 손상이 보고되었다. 간 기능 이상의 징후가 나타날 경우 의사에게 보고하고, 이 약을 비롯한 의심 의약품 사용을 즉시 중단한다. 간 기능 검사를 실시해 ALT 및 AST 수치를 확인해야 한다(‘일반적주의’ 항 참고).
- 2) 고수산노증 또는 수산칼슘 신결석력이 있는 환자(요중 수산염 배설이 증가될 수 있다.)

3. 이상반응

- 1) 자주 관찰되는 이상반응(이 약 120 mg 또는 위약을 1일 3회씩 1년 또는 2년간 투여한 자료에 근거함) : 위약을 대조로 한 이 약의 이중맹검 임상시험에서 가장 자주 관찰된 이상반응은 소화기계 증상이었으며, 이는 근본적으로 작용기전을 입증하는 것이다(자주 관찰되는 이상반응이란 발현빈도가 5 % 이상인 경우를 의미하며, 이 약 120 mg 투여군에서의 발현빈도는 위약의 최소한 2배 이상이었다.).

표 1. 자주 관찰되는 이상반응

이상반응	1년차		2년차	
	약물 투여군* 환자% (n=1,913)	위약 투여군* 환자% (n=1,466)	약물 투여군* 환자% (n=613)	위약 투여군* 환자% (n=524)
유상반절변	26.6	1.3	4.4	0.2
복부팽만 및 방귀	23.9	1.4	2.1	0.2
변의 빈삭	22.1	6.7	2.8	1.7
지방 / 유상분변	20.0	2.9	5.5	0.6
유상배변	11.9	0.8	2.3	0.2
배변증가	10.8	4.1	2.6	0.8
배변실금	7.7	0.9	1.8	0.2

* 치료란 이 약 120 mg, 1일 3회 + 식이 또는 위약 + 식이를 의미한다.

이들 이상반응 및 다른 자주 관찰되는 이상반응들은 일반적으로 경미하고 일시적이었으며, 2년차 치료 중에 감소되었다. 일반적으로 이들 이상반응은 치료 시작 후 3개월 이내에 처음 나타났다. 전반적으로, 이 약 치료와 관련된 약 50 %의 소화기계 이상반응들의 지속기간은 1주 이내였으며, 대부분 지속기간은 4주 이내이었다. 그러나 환자에 따라 소화기계 이상반응이 6개월 또는 그 이상 지속될 수 있다.

- 2) 치료중단 : 임상시험에서 이 약 투여군의 8.8 %가 이상반응 때문에 투여를 중단하였던 반면, 위약 투여군은 5.0 %가 중단하였다. 이 약 투여군에서 치료를 중단하게 되는 가장 흔한 원인은 소화기계 이상반응 이었다.
- 3) 임상시험 중 이상반응 발현율 : 다음 표에는 7개 다기관에서 실시된 위약 대조 이중맹검 임상시험에서 이 약 120 mg, 1일 3회 투여 환자군에서 2 %이상의 빈도로 나타났던 치료관련 이상반응과, 연구약물과의 관련성과 관계없이 1년차 및 2년차 동안 위약 투여군에서 보다 발현빈도가 높았던 이상반응들을 나열하였다.

표 2. 7개 다기관 임상시험에서 발생했던 이상반응

기관계 / 이상반응	1년차		2년차	
	약물 투여군* 환자% (n=1,913)	위약 투여군* 환자% (n=1,466)	약물 투여군* 환자% (n=613)	위약 투여군* 환자% (n=524)
소화기계				
복통 / 불쾌감	25.5	21.4	-	-
구역	8.1	7.3	3.6	2.7
감염성 설사	5.3	4.4	-	-
직장통 / 불쾌감	5.2	4.0	3.3	1.9

치아	4.3	3.1	2.9	2.3
치은	4.1	2.9	2.0	1.5
구토	3.8	3.5	-	-
호흡기계				
인플루엔자	39.7	36.2	-	-
상부 호흡기계 감염증	38.1	32.8	26.1	25.8
하부 호흡기계 감염증	7.8	6.6	-	-
이비인후과 증상	2.0	1.6	-	-
근골격계				
배부통	13.9	12.1	-	-
하지통	-	-	10.8	10.3
관절염	5.4	4.8	-	-
근육통	4.2	3.3	-	-
관절	2.3	2.2	-	-
힘줄염	-	-	2.0	1.9
중추신경계				
두통	30.6	27.6	-	-
수면장애	5.2	5.0	-	-
전신				
피로	7.2	6.4	3.1	1.7
수면장애	3.9	3.3	-	-
피부 및 부속기계				
발진	4.3	4.0	-	-
피부건조	2.1	1.4	-	-
여성생식기계				
월경불순	9.8	7.5	-	-
질염	3.8	3.6	2.6	1.9
비뇨기계				
요로감염증	7.5	7.3	5.9	4.8
정신신경계				
정신불안	4.7	2.9	2.8	2.1
우울	-	-	3.4	2.5
귀				
이염	4.3	3.4	2.9	2.5
심혈관계				
발 부종	-	-	2.8	1.9

*치료란 이 약 120 mg, 1일 3회 + 식이, 또는 위약 + 식이를 의미한다.

- 발생빈도가 2% 이상 또는 위약보다 큰 것으로 보고되지 않은 경우

- 4) 4년간의 임상시험에서 이상반응의 일반적인 양상은 1년 및 2년간 시험에서 보고된 것과 비슷했으며, 위장관 관련 이상반응의 총 발생률은 4년 동안 첫해에 비해 매년 감소했다.
- 5) 기타 임상 연구 또는 시판 후 연구
 - (1) 드물게 아미노전달효소와 ALP 상승, 그리고 심각한 결과를 초래할 수 있는 간염이 보고되었다. 시판 후 연구에서 이 약 사용 시 간부전이 보고되었으며, 이중 일부의 사례는 간이식 또는 사망으로 이어졌다.
 - (2) 드물게 과민반응이 보고된 바 있다. 증상과 징후에는 가려움, 발진, 두드러기, 혈관부종, 기관지연축 그리고 아나필락시스가 있다. 매우 드물게 수포성 발진이 보고되었다.
 - (3) 지혈 변수의 변화를 초래하는 프로트롬빈수치감소, INR상승 및 불안정한 항응고제 치료 효과가 이 약과 항응고제를 병용투여한 환자에서 보고되었다.
 - (4) 이 약과 레보티록신을 병용 투여한 환자에서 갑상샘기능저하증이 보고되었다.
 - (5) 췌장염이 시판 후 연구에서 보고되었다. 췌장염과 비만치료와의 인과관계 또는 병태생리학적 기전은 확립되지 않았다.
 - (6) 비만인 당뇨환자를 대상으로 한 임상에서 저혈당증 및 복부팽만이 보고되었다.

- (7) 이 약과 항간질제를 병용한 환자에서 경련이 보고되었다.
 - (8) 이 약과 시클로스포린을 동시에 투여하면 시클로스포린의 혈장 농도가 저하되는 것으로 나타났다(상호작용항 참고).
 - (9) 이 약을 사용한 환자들에게서 하부 위장관 출혈이 보고되었다. 대부분 심각하지 않은 사례였으며, 심각하거나 증상이 지속되는 사례에 대해서는 추가적인 조사가 필요하다.
 - (10) 고수산뇨증 및 수산염 신증이 보고되었다.
- 6) 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 재심사를 위하여 793명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응은 30.4 %(241명/793명)가 보고되었고, 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 29.9 %(237명)였다. 자주 관찰되는 이상반응은 소화기계 증상으로 29.0 %(230명)이었으며 일반적인 양상은 1년 및 2년간 임상시험에서 보고된 것과 비슷하였다. 이중 시판 전 임상에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 피부감각이상 1명, 변비 2명, 소화불량/속쓰림 2명이 보고되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 기질적 비만원인(예, 갑상샘기능저하증)은 이 약의 처방 대상에서 제외되어야 한다.
- 2) 식이지침을 준수하도록 환자에게 충고해야 한다(용법용량항 참고). 이 약은 고지방식(총 1일 섭취 칼로리 중 지방 30 %이상)과 함께 복용시에는 소화기계 이상반응이 증가될 가능성이 있다. 1일 지방 섭취량은 세끼 식사에 골고루 분포되도록 하여야 한다. 이 약을 매우 많은 양의 지방 함유 식사와 함께 복용하면 소화기계 이상반응이 증가할 수 있다.
- 3) 이 약 투여에 의해 몇몇 지용성 비타민 및 베타카로틴 흡수가 감소될 수 있으므로, 적절한 영양 상태가 유지될 수 있도록 환자로 하여금 지용성 비타민 함유 종합 비타민 보충제를 복용하도록 권장해야 한다. 또한 비만 환자는 비 비만인에 비하여 비타민D 및 베타카로틴 혈중농도가 낮을 수 있다. 비타민 보충제는 1일 1회 이 약 투여 최소 2시간 이전 또는 취침시와 같이 이 약 투여 최소 2시간 후에 복용해야 한다.
- 4) 표 3에는 이 약 또는 위약으로 1년 및 2년간 치료도중 비타민 보충제를 투여받지 않았던 성인 환자들로서 2회 또는 그 이상 연속 방문시 혈중 비타민 농도가 낮았던 환자들의 %가 소개되어 있다.

표 3. 2회 또는 그 이상 연속 방문시 저 혈중 비타민 농도 환자 빈도(임상개시시 정상치였으며, 비타민 보충제를 투여하지 않았던 성인 환자들임 - 1년 및 2년)

	위약*	약물*
비타민A	1.0 %	2.2 %
비타민D	6.6 %	12.0 %
비타민E	1.0 %	5.8 %
베타카로틴	1.7 %	6.1 %

*위약 + 식이 또는 오르리스타트 + 식이로 치료

- 5) 표 4에는 이 약 또는 위약으로 1년간 치료 도중 2회 또는 그 이상 연속 방문 시 혈중 비타민 농도가 낮았던 청소년 환자들의 %가 소개되어 있다.

표 4. 2회 또는 그 이상 연속 방문시 저혈중 비타민 농도 환자 빈도

(임상개시시 정상치*인 소아 환자)

	위약**	약물**
비타민 A	0.0 %	0.0 %
비타민 D	0.7 %	1.4 %
비타민 E	0.0 %	0.0 %
베타카로틴	0.8 %	1.5 %

*연구기간동안 모든 환자들은 비타민 보충제를 투여받았다.

**위약 + 식이 또는 오르리스타트 + 식이로 치료

- 6) 시판 후 이 약을 복용한 환자에게서 간세포 괴사나 급성 간부전과 같은 중증의 간 손상이 드물게 보고되었다. 이 중 일부는 간 이식이나 사망으로 이어졌다. 환자에게 이 약을 복용하는 동안 간 기능 이상의 징후(식욕감퇴, 가려움, 황달, 어두운색 소변, 연한색 대변, 상복부 우측 통증)가 나타날 경우 의사에게 보고하도록 지시해야 한다. 이러한 징후가 나타날 경우 이 약을 비롯한 의심 의약품 사용을 즉시 중단하고 간 기능 검사를 실시해 ALT 및 AST 수치를 확인해야 한다.
- 7) 임상연구 결과에 의하면 이 약에 의한 체중 감소로 인하여 당뇨병 환자의 대사조절이 개선될 수도 있으며, 그 결과 경구용 저혈당약(예, 설포닐우레아계 약물, 메트포르민)이나 인슐린 투여량 감소

가 요구될 수도 있다.

- 8) 과도한 체중 감소는 담석증의 위험을 증가시킬 수 있다. 제2형 당뇨병의 예방에 대한 임상시험에서 담석증 발생율은 이 약 투여군에서 2.9 %(47/1,649), 위약군에서 1.8 %(30/1,655)로 나타났다. 본 임상시험에서 이 약 투여군과 위약군의 체중감량 정도가 유사한 경우, 담석증 발생빈도는 유사하였다. 제2형 당뇨병 예방을 하지 않은 임상시험에서는 이 약으로 인한 담석증 증가가 나타나지 않았다.
- 9) 잘못 사용할 가능성 : 다른 체중감소 약물에서와 마찬가지로 부적절한 환자군(예, 신경성 식욕불량 또는 탐식)이 이 약을 오용할 가능성이 있다(권장 처방지침으로서 ‘효능·효과항 참고할 것’).
- 10) 경구 항응고제와 병용하는 환자는 INR 수치와 같은 혈액 응고계수의 변화를 모니터링해야 한다.

5. 상호작용

- 1) 알코올 : 정상체중인 30례를 대상으로 이 약 및 알코올 40 g(예, 포도주 약 3잔)을 병용 반복투여 시 알코올의 약물동력학, 이 약의 약력학(분변 중 지방배설) 또는 이 약의 전신 노출에 변화는 나타나지 않았다.
- 2) 시클로스포린 : 이 약을 시클로스포린과 동시에 투여하였을 때 시클로스포린의 혈장 농도가 감소하였다. 따라서 이 약과 시클로스포린을 동시에 투여해서는 안된다. 약물 상호작용 가능성을 줄이기 위해 두 약물을 모두 복용하는 경우에는 이 약을 투여하고 최소 3시간 전후에 시클로스포린을 복용해야 한다. 그리고 시클로스포린의 농도를 측정 중인 환자에서는 측정 횟수를 더 늘려야 한다.
- 3) 디곡신 : 이 약 120 mg 1일 3회, 6일간 투여한 정상체중인 12례에서, 이 약은 디곡신 단회 투여시의 약물동력학에 영향을 미치지 않았다.
- 4) 지용성 비타민 보충제 및 유도체 : 약물동력학 상호작용 연구에서, 이 약과 베타카로틴 보충제 동시투여시 베타카로틴 흡수가 30 % 감소되었다. 이 약은 또한 초산 비타민E 보충제의 흡수를 약 60 % 저해하였다. 이 연구에서 이 약이 비타민D 보충제, 비타민A 보충제 및 영양학적으로 유도된 비타민K의 흡수에 미치는 영향은 알려지지 않았다.
- 5) 글리부리드 : 이 약 80 mg, 1일 3회 5일간 투여한 정상체중인 12례에서 이 약은 글리부리드의 약물동력학 또는 약력학(혈당저하)을 변화시키지 않았다.
- 6) 니페디핀(서방정) : 이 약 120 mg, 1일 3회 6일간 투여중인 정상체중인 17례에서 이 약은 니페디핀(서방정)의 생체이용율을 변화시키지 않았다.
- 7) 경구피임제 : 이 약 120 mg 1일 3회 23일간 투여한 정상체중 여성 20례에서 경구피임제의 배란억제 작용은 변화되지 않았다.
- 8) 페니토인 : 이 약 120 mg, 1일 3회 7일간 투여한 12례의 정상체중인에서 이 약은 페니토인 300 mg 단회투여시의 약물동력학을 변화시키지 않았다.
- 9) 프라바스타틴 : 이 약 120 mg 1일 3회 6일간 투여한 경미한 고콜레스테롤혈증 정상 체중인 24례에서 이 약은 프라바스타틴의 약물동력학에 영향을 미치지 않았다.
- 10) 와르파린 및 경구 항응고제 : 건강한 성인 12례를 대상으로 이 약 120 mg, 1일 3회 16일간 투여 시 와르파린의 약물동력학(R- 및 S-광학이성체 모두) 또는 약력학(프로트롬빈 시간 및 혈청인자 VII)에 아무런 변화도 없었다. 비타민K의 영양상태 표식자인 카르복실화가 불충분한 오스테오칼신은 이 약 투여에 의해 변화되지 않았으나, 혈중 비타민K 농도는 감소경향을 보였다. 따라서 이 약에 의해 비타민K 흡수가 감소될 수 있으므로, 안정된 용량의 와르파린을 장기간 복용중인 환자로서 이 약을 처방받은 환자는 혈액응고 계수의 변화를 면밀히 모니터링하여야 한다. 경구 항응고제와 병용하는 환자는 지혈 변수의 변화를 초래하는 프로트롬빈수치감소, INR 상승 및 불안정한 항응고제 치료효과가 이 약과 항응고제를 병용투여한 환자에서 보고되었으므로 혈액응고계수의 변화를 모니터링해야 한다.
- 11) 아미오다론 : 약물동력학시험에서, 오르리스타트 투여중에 아미오다론의 경구투여시 아미오다론 및 desethyl-아미오다론 전신 노출이 25 ~ 30 % 감소되었다. 아미오다론의 복잡한 약물동력학적 특성으로 이러한 현상의 임상적 효과는 불분명하다. 안정적인 아미오다론 요법을 받고 있는 환자에서 이 약 투여의 효과는 연구되지 않았으나 아미오다론의 효과가 감소될 가능성이 있다.
- 12) 이 약과 항간질제를 병용한 환자에서 경련이 보고되었다. 인과관계는 확립되지 않았으나, 환자의 경련 발생빈도 및/또는 경중도의 변화를 모니터링해야 한다.
- 13) 이 약과 아카보즈의 병용투여는 피하여야 한다.
- 14) 오르리스타트 치료 시작과 동시에 이전에 조절이 되었던 환자(well-controlled patients)에서 항우울제, 항정신병제(리튬 포함), 벤조디아제핀계 약물의 효과가 감소되는 몇 가지 사례가 보고되었

다. 그러므로 이러한 환자에 발생할 수 있는 영향을 신중히 고려하여 오르리스타트 치료를 시작해야 한다.

15) atazanavir, ritonavir, tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, lopinavir/ritonavir 및 emtricitabine/efavirenz/tenofovir disoproxil fumarate와 같은 항레트로바이러스 치료제를 이 약과 병용 투여한 HIV 감염 환자에서 바이러스 조절의 상실이 보고되었다. 이와 관련된 정확한 기전은 명확하지 않지만, 약물 상호작용에 의해 항레트로바이러스 치료제의 전신 흡수가 억제 될 수 있다. HIV 감염을 치료 받는 동안 이 약을 복용하는 환자는 HIV RNA 수치를 자주 모니터링 해야 한다. HIV 바이러스 상승이 확인된 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 400 mg/kg/일 용량을 랫트에 투여한 수태능 및 일반생식독성실험에서 이 약에 의한 이상반응은 관찰되지 않았다. 이 용량은 랫트의 체표면적(mg/m²)을 기초로 계산시 사람 1일 용량의 12배량이다.
- 2) 랫트 및 토끼를 대상으로 800 mg/kg/일까지의 용량을 투여하여 기형발생 실험을 실시하였다. 두 동물 모두에서 배자독성이나 태자 독성은 나타나지 않았다. 이 용량은 랫트 및 마우스의 체표면적(mg/m²)을 기초로 계산시 사람 용량의 각각 23 및 47배량이다.
- 3) 임부를 대상으로 한 적절하고도 잘 관리된 이 약의 임상시험 결과는 없다. 그러나 임부의 체중 감소는 임부에게 잠재적 유용성을 제공하지 않고 태아에게 해를 입힐 수 있다. 동물에서의 생식독성 실험결과에 의해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수는 없으므로 임신중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 4) 이 약이 모유로 이행되는지는 알려지지 않았으므로, 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

7. 소아에 대한 투여

- 1) 이 약의 소아에 대한 유효성 및 안전성은 12 ~ 16세의 비만청소년을 대상으로 평가되었으며, 이 연령그룹에 대한 이 약의 사용은 12 ~ 16세 비만청소년에 대해 1회 120 mg, 1일 3회 투여로 54주간 실시한 효능 및 안전성 연구와 21일간의 무기질 균형 연구 및 성인에 대한 연구 데이터에 의해 뒷받침되었다. BMI는 이 약 치료군에서 0.55 kg/m² 및 위약치료군에서 0.31 kg/m² 감소하였다 (p = 0.001).
이상반응은 성인에서 나타난 것과 유사했으며, 지방/유상분변, 유상반점변, 유상배변 등을 포함한다. 54주 연구에서 오르리스타트군 중 152명의 환자와 위약군 중 77명의 환자에 대해 DEXA로 측정된 체조성 변화는 위약군과 비교시 이 약 치료군에서 상당한 감소를 나타낸 지방질량(-2.5 kg 대 -0.6 kg, p = 0.033)을 제외하고는 두 군이 유사했다.
이 약은 지용성비타민의 흡수를 방해하기 때문에, 모든 환자들은 비타민A, D, E, K, 베타카로틴을 포함한 종합비타민 보충제를 매일, 이 약 투여 최소 2시간 전후에 복용해야 한다.
- 2) 이 약은 12세 미만의 소아에 대해서는 연구되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약은 고령자에 대한 효과를 판정할 만한 충분한 임상시험을 실시하지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

- 1) 정상체중인 및 비만인을 대상으로 15일간 이 약 800 mg 단회 또는 400 mg, 1일 3회 투여시 유의성있는 이상반응은 야기되지 않았다. 또한 6개월간 비만인을 대상으로 240 mg을 1일 3회 투여시에도 임상적으로 유의한 이상반응의 증가는 관찰되지 않았다.
- 2) 시판 후 조사에서 보고된 오르리스타트 과량투여 환자에서도 이상반응이 발생되지 않거나 권장용량 투여군에서 보고된 것과 유사한 이상반응이 보고되었다.
- 3) 이 약을 상당량 과량투여했을 경우에는 환자를 24시간동안 관찰해야 한다. 사람 및 동물실험 결과에 의하면, 이 약의 지방분해효소 저해 작용에 기인한 전신효과는 빠르게 가역적으로 회복된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
- 3) 빛과 습기로부터 보호하기 위해 블리스터 포장을 차광하여 보관한다.

11. 기타

- 1) 마우스 및 랫트를 대상으로 한 발암성 실험에서, 이 약을 각각 1,000 mg/kg/일 및 1,500 mg/kg/일 용량까지 투여시 발암성을 보이지 않았다. 마우스 및 랫트에 있어서 이들 용량은 총 약물관련 물질의 농도하 면적 대 시간곡선으로 계산된 사람 1일 용량의 38 및 46배에 해당한다.
- 2) Ames 시험, 포유류의 배양세포를 이용하는 유전자 돌연변이 시험(V79/HPRT), 사람 말초 임파구를 이용한 시험관내 염색체 이상 유발시험, 배양중인 랫트 간세포를 이용한 염색체이상 시험(UDS) 및 마우스 생체 소핵시험에서 이 약의 변이원성이나 유전자 독성은 나타나지 않았다.

12. 임상시험 정보

가. 시험약 제로팻정120밀리그램(오르리스타트)(주마더스제약)과 대조약 제니칼캡슐120밀리그램(오르리스타트)(주중근당)을 체질량지수(BMI) 30kg/m²이상이거나, 체질량지수(BMI) 30 kg/m² 이상의 비만환자 또는 체질량지수(BMI) 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 미만인면서 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)가 있는 과체중 환자 131명을 대상으로 무작위로 배정하고 식이요법과 병행하여 12주간 1일 3회 1정 또는 1캡슐씩 경구투여하여 0주 대비 투약 후 12주째 체중 변화량(kg)을 측정된 결과 체중변화량이 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목
	체중 변화량(kg)
시험약	2.3±2.5
대조약	1.8±2.5
95% 신뢰구간 (허용기준 : -1.75~ 1.75)	-0.34 ~ 1.38
[체중 변화량 : 평균값±표준편차]	

- 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 빛과 습기를 피하여 25℃이하 보관, 제조일로부터 36개월
- 제조원 : 자사제조, (주)마더스제약, 대한민국, 경상북도 경산시 진량읍 공단6로24길 18

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 오르리스타트
 - DMF 등록번호 : 20200707-209-J-679
 - 제조원: Divi's Laboratories Limited
 - 소재지: Unit-2, Chippada Village Annnavaram Post Bheemunipatnam Mandal Visakhapatnam District - 531 162, Andhra Pradesh India

1.4 허가조건 : 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 : 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당 없음

1.7 사전검토 : 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.11.11.				
보완요청 일자	2022.02.16. 2022.11.04.	2022.01.26.	2022.02.15. 2022.11.01.		
보완접수 일자	2022.09.30. 2022.11.14.	2022.10.05.	2022.10.04. 2022.11.15.		
최종처리 일자	2022.11.16.	2022.10.13. 2022.10.26.	2022.10.14. 2022.11.15.		

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 7. 새로운 제형(동일 투여경로)

구분	제출자료	자료 번호																												비고			
		2																3				4				5			6		7	8	
		가								나								가		나		가	나	다	가	나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다				가
7. 새로운 제형(동일 투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	X	X	X	X	△	X	X	△	△	X	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유																																	

- 제출자료 목록
 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
 3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 제니칼캡슐120밀리그램의 동일 투여경로 제형 변경(캡슐제→정제)의약품으로 개발한 품목임
- 신청품목은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제9호마목에 해당하는 품목으로서, 동 규정 제28조 제6항에 따라 임상시험성적에 관한 자료로 ‘제니칼캡슐120밀리그램((주)종근당)’ 과의 비교임상시험자료(3상)를 제출하였으며, 대조약과 동등성을 입증하였음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 제로팻정120밀리그램(오르리스타트)
 - 주성분 : 오르리스타트
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 399 따로 분류되지 않는 대사성 의약품
- 약리기전 : 위 및 췌장 리파제(lipases)는 식이 지방의 소화에 중추적인 역할을 하는 효소로, 립스타틴의 반합성 유도체인 오르리스타트는 아밀라아제, 트립신, 키모트립신 및 포스포리파아제에 대한 활성이 거의 또는 전혀 없는 이들 효소의 강력하고 선택적인 억제제이며 위장관(GI) 내에서 효과를 발휘하며, 위 및 췌장 리파제의 활성 부위의 세린 잔기(Residue)에 공유 결합하여 작용함. 지방 함유 식품과 함께 투여하는 경우, 오르리스타트는 트리글리세리드의 가수분해를 부분적으로 억제하여 모노아크릴글리세리드 및 유리 지방산의 후속 흡수를 감소 시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 개발경위
 - 신청품목은 오르리스타트를 함유하는 의약품으로, 국내 허가 의약품 ‘(주)종근당, 제니칼캡슐120밀리그램(오르리스타트)’ 과 허가사항을 비교하였을 때, 동일 성분, 효능효과, 용법용량의 의약품으로, 동일투여 경로의 제형 변경(캡슐제→정제) 의약품에 해당됨
 - 일반적으로 캡슐제에는 젤라틴이 포함되어 있어 소화 장애를 일으킬 수 있기때문에 약물 복용에 대한 순응도를 떨어뜨리며, 정제는 캡슐제형보다 고온 및 고습에 강하다고 알려져 보관과 휴대가 편리하다는 장점이 있으며 분할 조제가 가능함. 이에, (주)마더스제약은 자사의 허가 품목인 제로팻캡슐(오르리스타트) 60밀리그램 및 120밀리그램에서 제형을 정제로 변경하여 제제 개발하였음
 - 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제6항에 근거하여 이미 허가된 품목과 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험(생체이용률시험, 임상약리시험 또는 치료적확증임상시험 등)을 통해 동등함을 입증할 수 있는 경우, 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험자료로 제7조제4호부터 제6호까지의 자료를 갈음할 수 있음
 - 신청 품목의 효능효과는 “체질량지수(BMI) 30 kg/m² 이상 또는 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증)가 있는 27 kg/m² 이상의 비만환자에 있어 저칼로리 식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만치료 또는 체중 재증가의 위험감소” 로, ‘성인 비만환자에서 제로팻정120밀리그램 또는 제니칼캡슐120밀리그램의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 층화 무작위배정, 이중눈가림, 전향적, 병행, 3상 임상시험’ 자료를 신청품목의 안전성·유효성 입증에 위한 임상시험자료로 제출하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 비만

- 원인 : 일반적으로 비만은 과거부터 단순성 비만이라고 부르던 원발성 비만과 내분비 질환이나 유전, 약제 등이 원인이 되는 이차성 비만으로 분류됨. 이 중 원발성 비만은 전체의 90% 이상으로 대다수의 비만이 이에 해당됨. 원발성 비만의 발생에는 연령, 인종, 유전적 요인, 사회 환경, 생활 습관, 식사 습관 등의 다양한 위험요인이 복합적으로 관여하는 경우가 많아 어떤 한 가지의 원인만으로 설명이 어려운 경우가 많음

- 치료

- 기본적 치료 : 식사요법, 운동요법 및 행동 수정 요법

- 약물치료

- 기본적 치료의 보조적인 치료법

- 비만치료제 중 장기간 사용이 가능한 약제는 오르리스타트(Orlistat)(상품명: 제니칼) 한 가지이고, 그 외 펜터민(Phentermine) 등의 비만치료제는 단기간 사용 권장

- 비만치료제 사용 시 생활습관교정을 병행할 경우 체중 감량 면에서 더욱 효과적

- 수술치료

- 수술치료는 고도비만 및 고도비만에 동반된 대사질환의 치료에 매우 효과적

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주요 이상반응 : 위장관계 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2019.5.16. 사전검토(임상시험계획의 타당성)
- 2019.9.19. 임상시험계획(최초) 승인 신청 (2020.1.16. 승인)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

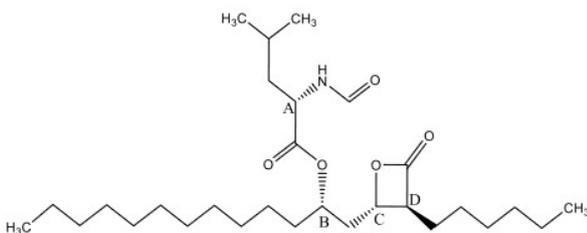
○ 오르리스타트

- 명칭: 오르리스타트(Orlistat)

- 일반명: Chemical name: (S)-2-Formylamino-4-methyl-pentanoic acid (S)-1-[(2S, 3S)-3-hexyl-4-oxo-oxetan-2-ylmethyl]-dodecylester L-Leucine, N-formyl-,1-[(3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl] dodecyl ester, [2S-[2 α (R*), 3 β]] N-Formyl-L-leucine, ester with (3S, 4S)-3-hexyl-4-[(2S)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanone

- 분자식: C₂₉H₅₃NO₅ M.W. 495.75

- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 오르리스타트

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(잔류용매)) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(PVDC/Al-foil)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	PTP(PVDC/Al-foil)	기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 빛과 습기를 피하여 25℃ 이하 보관
- 제조일로부터 36개월
- 외국의 허가현황 : 해당없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 품목에서 제제개선을 통해 제형을 변경(캡슐제→정제)한 품목으로, 기허가 품목(제니칼캡슐120밀리그램)과의 비교임상시험(3상)을 통해 동등성을 입증한 자료로, 해당 자료의 같음이 가능하므로, 제출이 요구되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 GCP 지정 기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건(3상 1건)

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[MTS-Z01-1901] 성인 비만환자에서 MTS-Z01T 또는 MTS-Z01R의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 층화 무작위배정, 이중눈가림, 전향적, 병행, 3상 임상시험								
3상	MTS-Z01-1901-1	BMI 30kg/m ² 이상이거나, BMI 27~30kg/m ² 이면서 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)가 있는 과체중 환자 대상 MTS-Z01T의 유효성 및 안전성 평가	다기관, 층화, 무작위 배정, 이중눈 가림, 병행, 활성 대조	체질량지수(BMI) 30 kg/m ² 이상의 비만 환자 또는 체질량지수(BMI) 27~30 kg/m ² 이면서 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨병, 이상지방혈증) 중 한 가지 이상을	<ul style="list-style-type: none"> • 대조약 : 제니칼캡슐120밀리그램(오르리스타트 120mg)+시험약의 위약(정제) • 시험약 : 제로팻정120밀리그램(오르리스타트 120mg) + 대조약의 위약(캡슐제) 식사와 함께 또는	12주	<유효성> <ul style="list-style-type: none"> • 1차 : 기저치 대비 12주의 체중 변화량 <안전성> <ul style="list-style-type: none"> • 실험실적검사 • 활력징후 • 간기능평가 • 간기능 이상징후 평가 • 이상반응 및 약물이상반응의 발생률 	<유효성> <ul style="list-style-type: none"> - 기저치 대비 12주의 체중 변화량 (PPS) : 대조군(대조약물: 제니칼캡슐) 대비 시험군의 동등성 검정에서 [시험군의 변화량-대조군의 변화량]의 95% 신뢰구간은 [-0.3424, 1.3755] 으로, 계획서에서 명시한 동등성 한계인 ±1.75kg 이내에 포함되어 시험군의 주평균변수가 대조군 대비 동등함 확인 <안전성> <ul style="list-style-type: none"> • 전반적으로 안전하였으며, 내약성 우수

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				가지고 있는 과체중 환자 174명 등록, 166명 완료(FAS)	식사 후 1시간 이내에 1일 3회 1정 또는 1캡슐 경구투여			

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험은 MTS-Z01-1901 1편 수행
 - 성인 비만환자에서 MTS-Z01T 또는 MTS-Z01R의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 층화 무작위배정, 이중 눈가림, 전향적, 병행, 3상 임상시험

1) 시험설계

- 시험설계 : 다기관, 층화 무작위배정, 이중눈가림, 전향적, 병행, 제3상 임상시험
- 대상 환자 : 체질량지수(BMI) 30 kg/m² 이상의 비만 환자 또는 체질량지수(BMI) 27~30 kg/m² 이면서 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증) 중 한 가지 이상을 가지고 있는 과체중 환자
- 목표 시험대상자 수 : 178명
- 시험약:대조약 = 1:1 층화 무작위 배정
 - 층화 코드는 BMI에 따라 분류

BMI(Kg/m ²)	층화코드
27-30 미만	A
30 이상-35 미만	B
35 이상	C

- 투여방법: 식사와 함께 또는 식사 후 1시간 이내에 1일 3회 1정 또는 1캡슐 경구투여(오르리스타트 120mg)

2) 시험목적 및 평가변수

- 시험목적 : 체질량지수(BMI) 30 kg/m² 이상의 비만환자 또는 체질량지수(BMI) 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 미만이면 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증)가 있는 과체중 환자에서 시험약인 MTS-Z01T 과 대조약인 MTS-Z01R을 1일 3회 12주 동안 복용한 후 안전성과 유효성을 비교하여 두 약제의 동등성 평가
- 1차 유효성 평가변수 : 임상시험용의약품 12주간 복용 후 기저치 대비 체중의 변화량
- 2차 유효성 평가변수 : 임상시험용의약품 복용 후 4주, 8주까지의 체중의 변화량, 임상시험용의약품 복용 후 12주에 체중이 5% 이상 감소한 대상자의 비율, 임상시험용의약품 복용 후 12주에 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리-엉덩이 비율의 변화량, 임상시험용의약품 복용 후 12주에 체지방 감소율, 임상시험용의약품 복용 후 12주에 혈압의 변화량, 임상시험용의약품 복용 후 12주에 공복혈당, 당화혈색소의 변화량, 임상시험용의약품 복용 후 12주에 내장지방 변화량
- 안전성 평가 : 베이스라인(방문3) 이후 시행된 이상반응 발생 빈도와 정도, 활력징후, 신체검사, 임상실험실적 검사

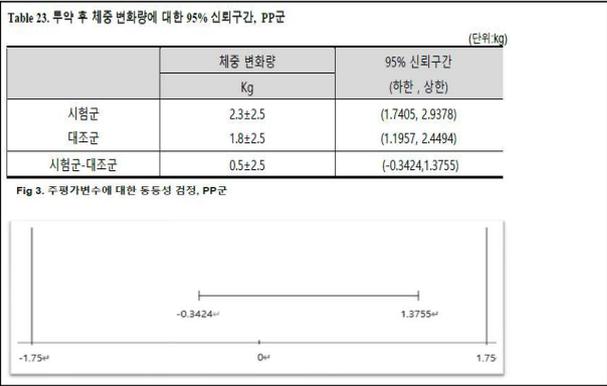
3) 임상시험 참여 상태

- 안전성 평가군(ITT) : 174명, FAS : 166명, PPS(주 분석군) : 131명
 - ITT : 시험군 91명, 대조군 83명, FAS : 시험군 87명, 대조군 79명, PPS : 시험군 69명, 대조군 62명

4) 유효성 평가 결과

- 1차 평가변수 : 기저치 대비 12주 후 체중 변화량
 - 시험군이 2.3±2.5kg, 대조군이 1.8±2.5kg으로 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(p=0.1943), 기저치에서의 체중을 공변량으로 ANCOVA 분석을 실시한 결과도 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(p=0.1877)
 - 대조군(대조약물: 제니칼캡슐) 대비 시험군의 동등성 검정에서 [시험군의 변화량-대조군의 변화량]의 95% 신뢰구간은 [-0.3424, 1.3755] 으로, 계획서에서 명시한 동등성 한계인 ±1.75kg 이내에 포함되어, 시험군의 주평가변수가 대조군 대비 동등함을 확인하였음

통계량		기저치	12주	기저치 - 12주	P-value ¹⁾
시험군	n	69 ⁴⁾	69	69	
	Mean±S.D	89.3±15.5	86.9±16	2.3±2.5	<0.001
	Median	86.4	84.4	2.3	
(Min, Max)		(63.5, 132.6)	(59.8, 130.2)	(-3.9, 11.2)	
대조군	n	62 ⁴⁾	62	62	
	Mean±S.D	86.7±15.8	84.9±16.3	1.8±2.5	<0.001
	Median	84.2	83	1.9	
(Min, Max)		(63, 133.1)	(59.4, 135.8)	(-3.1, 13.3)	
P-value ²⁾		0.2994	0.4253	0.1943	
P-value ³⁾				0.1877	
95% C.I				(-0.3424, 1.3755)	



- 2차 유효성 평가변수
 - 2차 평가변수로 기저치 대비 4주, 8주 후 체중 변화량, 기저치 대비 12주 후 5% 이상 체중감소한 대상자의 비율, 기저치 대비 12주 후 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리-엉덩이 비율 변화량, 기저치 대비 12주 후 체지방 감소율, 기저치 대비 12주 후 혈압 변화량, 기저치 대비 12주 후 공복혈당, 당화혈색소 변화량, 기저치 대비 12주 후 혈청 지질 프로파일의 변화량을 확인하였음
 - 대부분 대조군과 시험군 간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 혈청 지질 프로파일 중 기저치 대비 12주 후 HDL Cholesterol, Triglyceride의 변화량은 시험군이 대조군보다 유의하게 감소되었음

5) 안전성 평가 결과

- 전반적으로 시험군과 대조군에서 보고된 이상반응은 유사하였음. 발현빈도는 대조군에 비해 시험군에서 약간 높았으나, 통계적으로 군간 유의한 차이는 없었음
- 대부분 경증으로 별다른 처치 없이 회복되었음. 대조군과 시험군 모두 ‘위장관계 장애’ 중 ‘지방변’의 발현 빈도가 가장 높았으며, ‘직장분비물’, ‘항문 실금’ 순 등으로 높았음. 대부분 기허가 의약품(제니칼캡슐120밀리그램(오르리스타트) 투여 시 발생 가능한 이상반응이었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유효성 평가변수를 검토하였을 때, 전반적으로 PPS군(주 분석군)과 FAS군 모두에서 시험약은 대조약과 동등한 효과를 보였음
 - 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 12주 후 체중 변화량에 대하여 시험군(제로팻정)과 대조군(제니칼캡슐)간 비교를 실시한 결과 시험군과 대조군간 95% CI는 [-0.3424, 1.3755]로 동등성 마진 ± 1.75 이내로 나타나 두 군간 동등함을 확인하였음
 - 또한, 2차 평가변수로 기저치 대비 4주, 8주 후 체중 변화량, 기저치 대비 12주 후 5% 이상 체중감소한 대상자의 분율, 기저치 대비 12주 후 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리-엉덩이 비율 변화량, 기저치 대비 12주 후 체지방 감소율, 기저치 대비 12주 후 혈압 변화량, 기저치 대비 12주 후 공복혈당, 당화혈색소 변화량, 기저치 대비 12주 후 혈청 지질 프로파일의 변화량을 확인하였음
- 대부분 대조군과 시험군 간 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 혈청 지질 프로파일 중 기저치 대비 12주 후 HDL Cholesterol, Triglyceride의 변화량은 시험군이 대조군보다 유의하게 감소되었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 분석 결과, 시험군과 대조군의 전체적인 이상반응 발현 양상은 유사하였고, 제니칼캡슐120밀리그램(오르리스타트)의 기 허가사항 대비 특이사항은 없었음
- 전반적으로 시험군과 대조군에서 보고된 이상반응은 유사하였음. 발현빈도는 대조군에 비해 시험군에서 약간 높았으나, 통계적으로 군간 유의한 차이는 없었음
- 약물과 관련된 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았으며, 이상반응의 중증도는 대부분 경증이었음. 또한, 대부분 별다른 처치를 하지 않고 회복되었음
- 대조군과 시험군에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 PT 기준으로 지방변, 직장분비물, 항문실금 등이었고, 기허가 의약품 제니칼캡슐120밀리그램(오르리스타트)의 허가사항에 기재된 가장 흔하게 발생한 이상반응은 유상반점변, 복부팽만 및 방귀, 변의 빈삭, 지방/유상분변, 배변증가, 배변실금 등으로 예측되는 이상반응의 범주에서 벗어나지 않는 것으로 사료됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성
 - 유효성 평가변수를 검토하였을 때, 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 12주 후 체중 변화량에 대하여 시험군(제로팻정)과 대조군(제니칼캡슐)의 비교 결과, 동등성을 입증하였음. 전반적으로 PPS군(주 분석군)과 FAS군 모두에서 시험약은 대조약과 동등한 효과를 보였음
- 안전성
 - 시험군과 대조군에서 유사한 비율로 이상반응이 발생하였으며, 대부분 경증으로 별다른 처치 없이 회복되었음. 또한, 대조약(제니칼캡슐120밀리그램)의 허가사항을 참고하였을 때, 발생한 대부분의 약물이상반응은 예측된 이상반응이었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 Orlistat 120mg capsules “XENICAL®(orlistat)”, NDA #020766 : 1999.4.23.
- 유럽 Orlistat 120mg capsules “XENICAL®(orlistat)”, EMEA/H/C/000154 : 1998.7.29.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	유사 품목	신청 품목
제품명	제니칼캡슐120밀리그램(오르리스타트)	제로팻정120밀리그램(오르리스타트)
업체	(주)종근당	(주)마더스제약
주성분	오르리스타트	오르리스타트
효능효과	체질량지수(BMI) 30 kg/m ² 이상 또는 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증)가 있는 27 kg/m ² 이상의 비만환자에 있어 저칼로리 식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만치료 또는 체중 재증가의 위험감소	체질량지수(BMI) 30 kg/m ² 이상 또는 다른 위험인자(예, 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증)가 있는 27 kg/m ² 이상의 비만환자에 있어 저칼로리 식이와 함께 체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만치료 또는 체중 재증가의 위험감소
용법용량	<p>○ 성인 이 약의 권장 용량은 지방을 함유하는 식사와 함께 복용하거나 식사 후 1시간 이내에 오르리스타트로서 1회 120 mg, 1일 3회 경구투여한다.</p> <p>환자들은 지방에 의한 열량이 약 30 %인 영양학적으로 균형 잡힌 가벼운 저칼로리 식사를 계속해야 한다. 지방, 탄수화물 및 단백질의 1일 섭취량을 세끼 식사에 골고루 분배하여 섭취해야 한다. 식사를 거르거나 지방이 함유되지 않은 식사를 하는 경우에는 이 약을 복용하지 않을 수 있다.</p> <p>이 약에 의해 몇몇 지용성 비타민 및 베타카로틴의 흡수가 감소될 수 있으므로, 환자들은 적절한 영양섭취를 위하여 지용성 비타민이 들어있는 종합비타민을 복용하는 것이 권장된다. 비타민 보충제는 이 약 투여 최소 2시간 전 또는 취침시와 같이 이 약 투여 최소 2시간 후에 복용해야 한다.</p> <p>이 약으로서 1회 120 mg, 1일 3회 초과 복용이 효과를 증가시키지는 않는다.</p> <p>분변 중 지방 측정결과에 의하면 이 약의 효과는 약물 복용 24 ~ 48시간 후에 나타난다. 치료를 중단하면 분변 중 지방함량은 대개 48 ~ 72 시간 이내에 치료 전 수준으로 환원된다.</p> <p>4년을 초과하는 기간에 대한 이 약의 유효성 및 안전성 평가는 이루어지지 않았다.</p> <p>○ 간장애 및/또는 신장애 환자, 12세 미만의 소아 및 고령자에 대한 연구는 진행되지 않았다.</p>	<p>○ 성인 이 약의 권장 용량은 지방을 함유하는 식사와 함께 복용하거나 식사 후 1시간 이내에 오르리스타트로서 1회 120 mg, 1일 3회 경구투여한다.</p> <p>환자들은 지방에 의한 열량이 약 30 %인 영양학적으로 균형 잡힌 가벼운 저칼로리 식사를 계속해야 한다. 지방, 탄수화물 및 단백질의 1일 섭취량을 세끼 식사에 골고루 분배하여 섭취해야 한다. 식사를 거르거나 지방이 함유되지 않은 식사를 하는 경우에는 이 약을 복용하지 않을 수 있다.</p> <p>이 약에 의해 몇몇 지용성 비타민 및 베타카로틴의 흡수가 감소될 수 있으므로, 환자들은 적절한 영양섭취를 위하여 지용성 비타민이 들어있는 종합비타민을 복용하는 것이 권장된다. 비타민 보충제는 이 약 투여 최소 2시간 전 또는 취침시와 같이 이 약 투여 최소 2시간 후에 복용해야 한다.</p> <p>이 약으로서 1회 120 mg, 1일 3회 초과 복용이 효과를 증가시키지는 않는다.</p> <p>분변 중 지방 측정결과에 의하면 이 약의 효과는 약물 복용 24 ~ 48시간 후에 나타난다. 치료를 중단하면 분변 중 지방함량은 대개 48 ~ 72 시간 이내에 치료 전 수준으로 환원된다.</p> <p>4년을 초과하는 기간에 대한 이 약의 유효성 및 안전성 평가는 이루어지지 않았다.</p> <p>○ 간장애 및/또는 신장애 환자, 12세 미만의 소아 및 고령자에 대한 연구는 진행되지 않았다.</p>